

УДК 547.652.2

А. С. Орёл, С. Г. Михалёнок, В. С. Безбородов
Белорусский государственный технологический университет

**СИНТЕЗ 1-(6-АЛКОКСИНАФТАЛИН-2-ИЛ)ЭТАНОНОВ
АЦИЛИРОВАНИЕМ НЕРОЛИНОВ ПО ФРИДЕЛЮ – КРАФТСУ**

Изучена реакция ацилирования по Фриделю – Крафтсу 2-метокси- и 2-этоксинафталинов (неролинов). Рассмотрена взаимосвязь между образованием побочных продуктов – региоизомеров, ацилированных нафтолов, бис-ацилированных производных и применяемыми катализаторами, реагентами и растворителями. Представлены результаты ацилирования неролина в различных растворителях, их смесях и при различном избытке катализатора. Разработана методика проведения региоселективного ацилирования неролинов, позволяющая получить целевые 1-(6-алкоксинафталин-2-ил)этаноны, с применением смеси органических растворителей. Показано, что при региоселективном ацилировании в положение 6 нафталинового цикла всегда должен присутствовать в качестве одного из растворителей нитробензол. Выходы при этом достигают до 62%. Основными причинами благоприятного влияния нитробензола являются возможность гомогенизации реакционной смеси при проведении реакции – все компоненты, включая катализатор, находятся в растворённом состоянии, а также образование объёмного комплекса, состоящего из ацилирующего агента, хлорида алюминия и нитробензола, который способствует атаке в менее пространственно затруднённое положение. Недостатком применения нитробензола в качестве растворителя является трудоёмкая процедура его удаления, что соответственно увеличивает продолжительность синтеза.

Строение всех синтезированных соединений подтверждено сравнением их характеристик с известными физико-химическими константами, а также данными ^1H ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: неролин, ацилирование по Фриделю – Крафтсу, региоселективность, кислота Льюиса, спектр ^1H ЯМР.

A. S. Arol, S. G. Mikhalyonok, V. S. Bezborodov
Belarusian State Technological University

**SYNTHESIS OF 1-(6-METHOXYNAPHTHALEN-2-YL)ETHAN-1-ONE
BY FRIEDEL – CRAFTS ACYLATION OF NEROLINS**

Friedel – Crafts acylation of 2-methoxy- and 2-ethoxynaphthalenes (nerolines) has been studied. The correlation between the formation of by-products: regioisomers of acylated and bis-acylated nerolines and used catalysts, reagents and solvents was investigated. The results of nerolines acylation in various solvents and their mixtures with different excess of catalyst, the influence of the reaction conditions, reagents ratio and used solvent on the reaction route are presented. The regioselective method of nerolines acylation, allowing to obtain desired 1-(6-alkoxynaphthalin-2-yl)ethanone in a mixture of organic solvents is discussed. It is shown that the regioselective neroline acetylation in 6 position of the naphthalene fragment is possible in the mixture of solvents containing nitrobenzene. In this case 1-(6-alkoxynaphthalin-2-yl)ethanone can be prepared in 62% yield. Main reasons of favorable influence of nitrobenzene is a possibility of homogenization of the reaction mixture during the reaction – all ingredients, including the catalyst are dissolved, and also the formation of a volumecomplex, containing of the acylation agent, aluminum chloride and nitrobenzene, which assists the agent attack in less sterically hindered position of the naphthalene fragment. A disadvantage of nitrobenzene use is a complicated process of its removing from reaction mixture, which increases the duration of the synthesis.

The structure of the synthesized compounds were confirmed by the comparison of their characteristics with known physical and chemical constants, as well as data ^1H NMR- and IR-spectroscopy.

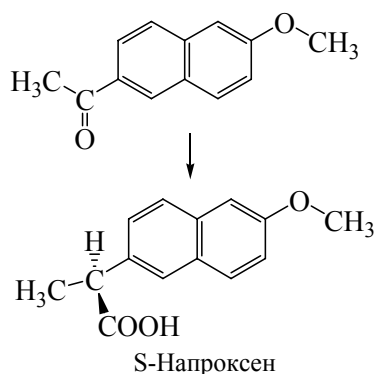
Keywords: nerolin, Friedel – Crafts acylation, regioselectivity, ^1H NMR spectrum.

Введение. Ацилирование по Фриделю – Крафтсу является важным методом синтеза ароматических кетонов, таких как 1-(6-алкоксинафталин-2-ил)этанон, используемых, главным образом, в качестве промежуточных продуктов в тонком органическом синтезе, в частности при производстве лекарственных средств. В настоящее время известно множество фармацевтических препаратов, содержащих алкоксинафталиновый фрагмент,

полупродуктами для получения которых являются ацилалкоксинафталины. Вместе с тем не ослабевает интерес исследователей к 2,6-дизамещённым нафталинам. К примеру, в одном из недавних исследований [1] изучалась возможность ингибирования активатора плазминогена, построенного на основании 2,6-дизамещённой нафталиновой системы.

В настоящее время многие нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты

содержат алкоксинафталиновый фрагмент. Избирательное ацилирование неролинов представляет особый интерес, так как 1-ацил-2-алкоксинафталин и 6-ацил-2-алкоксинафталины являются важными полупродуктами при получении лекарственного средства S-Напроксен, а также его аналогов [2]. Известно о выделении S-Напроксена из корней растения *Musaacumi-nata* [3]. Кроме того, синтез лекарственного препарата Набуметон и его аналогов также базируется на применении ацилалкоксинафталинов [4]. Комедонолитическое противовоспалительное средство Адапален (6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксифенил] нафталин-2-карбоновая кислота) и его структурные аналоги в настоящее время используются в медицине и привлекают внимание многих исследователей на предмет цитотаксичной и цитостатической активности [5].

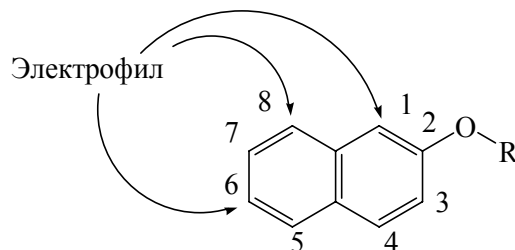


В настоящее время известно множество вариантов проведения ацилирования по Фриделю – Крафтсу с применением различных катализаторов, реагентов и растворителей [2]. Наиболее распространёнными катализаторами при проведении данных реакций являются безводный хлористый алюминий, безводный хлористый цинк и некоторые цеолиты.

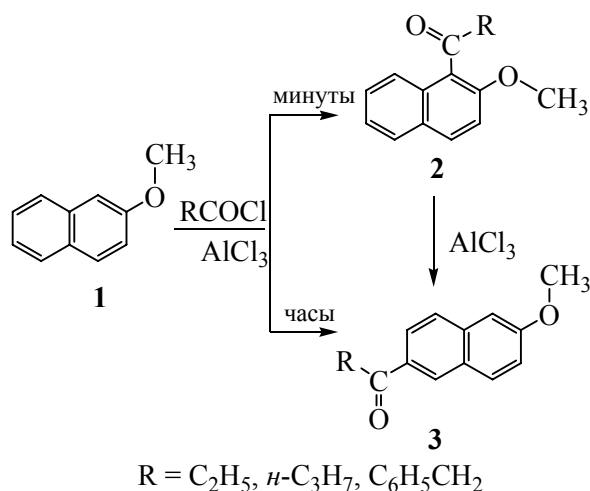
Основная часть. Получение преимущественно одного продукта при проведении ацилирования 2-алкоксинафталинов представляет собой трудную задачу в связи с нерегиоселективной атакой электрофилом нафталинового цикла. Кроме того, реакция ацилирования может осложняться протеканием реакции расщепления простого эфира с образованием ацилированных нафтолов с выходами примерно 5%, а при низком качестве применяемого хлористого алюминия данные продукты становятся преобладающими. Также возможно образование продуктов бис-ацилирования [6]. Названные причины создают значительные трудности при проведении казалось бы «классического» ацилирования по Фриделю – Крафтсу.

Известно, что первоначально в реакции ацилирования неролина **1** образуется кинетически

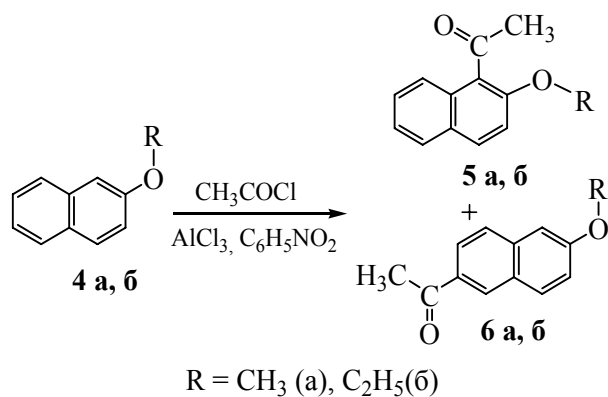
более стабильный продукт атаки электрофила в первое положение нафталинового цикла:



Однако при длительном перемешивании изомера **2** с катализатором ацилирования происходит изомеризация с образованием продукта **3**, замещённого в положение 6 [7]:



Первоначально для ацилирования неролинов **4** нами была опробована методика, описанная в работе [8]. Привлекательность данной методики обусловлена быстрым проведением реакции ацилирования при повышенной температуре и получении 6-ацил-2-алкоксинафталина, не содержащего примеси 1-ацил-2-алкоксинафталина. Воспроизведение данной методики показало возможность получения 6-ацил-2-алкоксинафталина, однако образование продуктов осмоления, препятствующих кристаллизации целевого продукта, делает данную методику малопривлекательной:



Традиционно реакцию ацилирования неролина проводят при температурах 0–15°C в различных

растворителях, таких как нитробензол, сероуглерод, хлористый метилен и др. Самым распространённым катализатором при проведении данной реакции является безводный хлористый алюминий [9, 10]. При выполнении работы нами было опробовано несколько растворителей: хлористый метилен, 1,2-дихлорэтан и нитробензол. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ГЖХ-анализа реакционной смеси. Результаты ацилирования неролина в различных растворителях при соотношении неролин : AlCl_3 : AcCl = 1 : 1,3 : 1,3 приведены в табл. 1.

Таблица 1
Соотношение продуктов ацилирования **6a/5a** в реакционной смеси при проведении реакции в различных растворителях

Растворитель	Соотношение продуктов ацилирования 6a/5a в реакционной смеси
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	4,31
CH_2Cl_2	1,08
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	0,63

Очевидно, что наилучшие результаты достигнуты при использовании в качестве растворителя нитробензола. Объяснить данный результат можно несколькими причинами: во-первых, нитробензол образует с катализатором и реагентом объёмный комплекс, который способствует атаке в менее пространственно затруднённое положение; во-вторых, при использовании нитробензола в качестве растворителя все соединения находятся в растворе, что исключает дополнительное сопротивление границы раздела фаз при проведении реакции. Однако использование нитробензола в качестве растворителя имеет и свои недостатки, в частности, для его удаления требуется проводить длительную перегонку с паром, что значительно увеличивает продолжительность синтеза. В связи с этим целесообразно минимизировать количество вводимого в реакционную смесь нитробензола. Для достижения данной цели нами был опробован способ ацилирования в растворе хлористого метилена, в который вводилось различное количество нитробензола, сопоставимое с количеством хлористого алюминия. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ГЖХ-анализа реакционной смеси. Результаты экспериментов по ацилированию неролина в хлористом метилена с добавкой нитробензола приведены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что при использовании добавки нитробензола можно получить преимущественно один продукт ацилирования. В этом случае при увеличении количества нитробензола выход целевого продукта **6a** возрастает,

использование больших количеств нитробензола препятствует кристаллизации ацетильного производного. При этом, на наш взгляд, наиболее приемлемо соотношение неролин : AlCl_3 : AcCl : $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ = 1 : 1,3 : 1,3 : 0,6, поскольку при нём достигнут достаточно высокий выход производного **6a**, а содержащийся нитробензол не препятствует кристаллизации целевого продукта.

Таблица 2
Соотношение продуктов ацилирования **6a/5a** в реакционной смеси при проведении ацилирования с добавкой нитробензола

Соотношение неролин : AlCl_3 : AcCl : $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	Соотношение продуктов ацилирования в реакционной смеси 6a/5a
1 : 1,3 : 1,3 : 0,3	2,63
1 : 1,3 : 1,3 : 0,6	2,92
1 : 1,3 : 1,3 : 0,9*	3,68
1 : 1,3 : 1,3 : 1,2*	6,22
1 : 1,3 : 1,3 : 1,5*	6,78

* Избыток нитробензола препятствует кристаллизации продукта и, соответственно, снижению выхода.

Для дальнейшего совершенствования методики и увеличения выхода целевого производного **6a** нами было исследовано влияние избытка безводного хлористого алюминия. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ГЖХ-анализа реакционной смеси. Результаты экспериментов ацилирования неролина при различном избытке безводного хлористого алюминия приведены в табл. 3.

Таблица 3
Соотношение продуктов ацилирования **6a/5a** в реакционной смеси при использовании различного избытка безводного хлористого алюминия

Соотношение неролин : AlCl_3 : AcCl : $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	Соотношение продуктов ацилирования 6a/5a в реакционной смеси
1 : 1,3 : 1,3 : 0,6	2,92
1 : 1,5 : 1,3 : 0,6	3,62
1 : 1,7 : 1,3 : 0,6	4,70
1 : 1,9 : 1,3 : 0,6	5,25
1 : 2,1 : 1,3 : 0,6	5,37

Из данных табл. 3 видно, что увеличение избытка хлористого алюминия выше 1,9 не приводит к значительным изменениям и нецелесообразно.

Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Спектры ^1H ЯМР растворов веществ в CDCl_3 получены на спектрометрах Bruker Avance-400

(400 МГц), внутренний эталон – тетраметилсилан (ТМС). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F₂₅₄», а также на газожидкостном хроматографе Agilent HP-4890D. Температуры плавления измерялись на приборе BüchiB-540.

Общая методика ацилирования неролинов 4а, б. В 200 мл сухого хлористого метилена с добавкой 15 мл (0,15 моль) нитробензола суспендировали 63,4 г (0,475 моль) безводного хлористого алюминия, после чего добавляли 0,25 моль неролина 4а или 4б. Затем при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру в интервале 10–15°C, прикапывали 23 мл (0,32 моль) хлористого ацетила и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разлагали раствором соляной кислоты. Органический слой сушили, фильтровали через слой силикагеля и кристаллизовали продукт из *изо*-пропанола. Выходы целевых 1-(6-алкоксинафталин-2-ил)этанов 6а и 6б составили 55 и 62%, соответственно. Минорные продукты 5а и 5б выделены путём хроматографии маточных растворов после кристаллизации целевых кетонов 6а и 6б при градиентном увеличении полярности элюента (смесь бензол : петролейный эфир).

1-(2-метоксинафталин-1-ил)этанон 5а ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 7,88 (1H, д, *J* = 9,2 Гц, H⁴); 7,81–7,75 (2H, т, *J* = 8,4 Гц, H³ и H⁸); 7,50–7,45 (1H, м, H⁶ или H⁷); 7,41–7,31

(1H, м, H⁶ или H⁷); 7,27 (1H, д, *J* = 9,2 Гц, H³); 3,96 (3H, с, CH₃O); 2,65 (3H, с, CH₃CO).

1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанон 6а ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 8,41 (1H, д, *J* = 1,3 Гц, H¹); 8,02 (1H, дд, *J* = 8,8 Гц, *J* = 1,3 Гц, H³); 7,85 (1H, д, *J* = 8,9 Гц, H⁸); 7,78 (1H, д, *J* = 8,8 Гц, H⁴); 7,19 (1H, дд, *J* = 8,9 Гц, *J* = 2,5 Гц, H⁷); 7,13 (1H, д, *J* = 2,5 Гц, H⁵); 3,96 (3H, с, CH₃CO); 2,72 (3H, с, CH₃O).

1-(2-этоксинафталин-1-ил)этанон 5б ¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, 400 МГц) δ, м. д.: 7,85 (1H, д, *J* = 9,1 Гц, H⁴); 7,80–7,75 (2H, м, H³ и H⁸); 7,47 (1H, ддд, *J* = 8,3 Гц, *J* = 6,8 Гц, *J* = 1,5 Гц, H⁶ или H⁷); 7,35 (1H, ддд, *J* = 8,3 Гц, *J* = 6,8 Гц, *J* = 1,0 Гц, H⁶ или H⁷); 7,24 (1H, д, *J* = 9,5 Гц, H³); 4,21 (2H, кв, *J* = 7,1 Гц, CH₃CH₂); 2,66 (3H, с, CH₃CO); 1,45 (3H, т, *J* = 7,1 Гц, CH₃CH₂).

1-(6-этоксинафталин-2-ил)этанон 6б ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 8,37 (1H, д, *J* = 1,8 Гц, H¹); 7,99 (1H, дд, *J* = 8,6 Гц, *J* = 1,8 Гц, H³); 7,84 (1H, д, *J* = 9,3 Гц, H⁸); 7,73 (1H, д, *J* = 8,6 Гц, H⁴); 7,19 (1H, дд, *J* = 9,3 Гц, *J* = 2,5 Гц, H⁷); 7,13 (1H, д, *J* = 2,5 Гц, H⁵); 4,16 (2H, кв, *J* = 7,1 Гц, CH₃CH₂); 2,69 (3H, с, CH₃CO); 1,49 (3H, т, *J* = 7,1 Гц, CH₃CH₂).

Заключение. На основании проведенного исследования разработана оптимальная методика синтеза 1-(6-алкоксинафталин-2-ил)этановых ацилированием неролинов по Фриделю – Крафтсу. Нарботаны количества ацилалкоксинафталинов, позволяющие далее получать мезоморфные соединения и аналоги современных лекарственных средств.

Литература

1. Synthesis and evaluation of non-basic inhibitors of urokinase-type plasminogenactivator (uPA) / M. Venkatraj [et al.] // Bioorg. Med. Chem. 2012. No. 20. P. 1557–1568.
2. Collins A. N., Sheldrake G. N., Crosby J. Chirality in industry II. John Wiley & Sons Ltd. 1997. 411p.
3. Satori, G., Maggi R. Advances in Friedel – Crafts Acylation Reactions. Catalytic and Green Processes // CRC Press, 2010. 208p.
4. 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)butan-2-on and Related Analogues, a Novel Structural Class of Antiinflammatory Compounds / A. C. Goudie [et al.] // J. Med. Chem. 1978. Vol. 21, no. 12. P. 1260–1264.
5. Dawson M. I. Antagonist Analogue of 6-[3-(1-Adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphthalenecarboxylic Acid (AHPN) Family of Apoptosis Inducers That Effectively Blocks AHPN-Induced Apoptosis but Not Cell-Cycle Arrest // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47, no. 14. P. 3518–3536.
6. Mild and reversible Friedel – Crafts acylation 6-acyl-2-methoxynaphthalenes / C. Giordano [et al.] // Synthetic communications. 1990. Vol. 20, no. 3. P. 383–392.
7. A Re-examination of the Friedel – Crafts acetylation of 2-methoxynaphthalene / R. B. Girdler [et al.] // J. Chem. Soc. 1966. P. 181–185.
8. Magni A., Visentin G. Improved method for acylating 2-substituted naphthalenes; Patent En; Eur. Pat. Appl. 282134; заявл. 03.03.1988; опублик. 14.09.1988. 7 p.
9. Acylation of 2-Methoxynaphthalene with Acyl Chlorides in the Presence of a Catalytic Amount of Lewis Acids / S. Pivsa-Art [et al.] // J. Chem. Soc. 1994. No. 13. P. 1703–1708.
10. Robinson R., Rydon H. N. Experiments on the Synthesis of Substances related to the Sterols. Part XXVII. The Synthesis of x-Noroestrone // J. Chem. Soc. 1939. P. 1394–1405.

References

1. Venkatraj M., Messagie J., Joossens J., Lambeir A. M., Haemers A., Van der Veken P., Augustyns K. Synthesis and evaluation of non-basic inhibitors of urokinase-type plasminogenactivator (uPA). *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, no. 20, pp. 1557–1568.
2. Collins A. N., Sheldrake G. N., Crosby J. *Chirality in industry II*. Toronto, John Wiley & sons Ltd. 1997. 411 p.
3. Satori G., Maggi R. Advances in Friedel – Crafts Acylation Reactions. *Catalytic and Green Processes*. CRC Press, 2010. 208 p.
4. Goudie A. C., Gaster L. M., Lake A. W., Rose C. J., Freeman P. C., Hughes B. O., Miller D. 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)butan-2-on and Related Analogues, a Novel Structural Class of Antiinflammatory Compounds. *J. Med. Chem.*, 1978, vol. 21, no. 12, pp. 1260–1264.
5. Dawson M. I., Harris D. L., Liu G., Hobbs P. D., Lange C. W., Jong L., Bruey-Sedano N., James S. Y., Zhang X., Peterson V. J., Leid M., Farhana L., Rishi A. K., Fontana J. A. Antagonist Analogue of 6-[3-(1-Adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphthalenecarboxylic Acid (AHPN) Family of Apoptosis Inducers That Effectively Blocks AHPN-Induced Apoptosis but Not Cell-Cycle Arrest. *J. Med. Chem.*, 2004, vol. 47, no. 14, pp. 3518–3536.
6. Giordano C., Villa M., Annunziata R. Mild and reversible Friedel – Crafts acylation 6-acyl-2-methoxynaphthalenes. *Synthetic communications*, 1990, vol. 20, no. 3, pp. 383–392.
7. Girdler R. B., Gore P. H., Hoskins J. A. A Re-examination of the Friedel – Crafts acetylation of 2-methoxynaphthalene. *J. Chem. Soc.*, 1966, pp. 181–185.
8. Magni A., Visentin G. *Improved method for acylating 2-substituted naphthalenes*; Patent En; Eur. Pat. Appl. 282134
9. Pivsa-Art S., Okuro K., Miura M., Murata S., Nomura M. Acylation of 2-Methoxynaphthalene with Acyl Chlorides in the Presence of a Catalytic Amount of Lewis Acids. *J. Chem. Soc.*, 1994, no. 13, pp. 1703–1708.
10. Robinson R., Rydon H. N. Experiments on the Synthesis of Substances related to the Sterols. Part XXVII. The Synthesis of α -Noroestrone. *J. Chem. Soc.*, 1939, pp. 1394–1405.

Информация об авторах

Орёл Александр Станиславович – магистр химических наук, младший научный сотрудник кафедры органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: olegek993@gmail.com

Михалёнок Сергей Георгиевич – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: serge_msg@yahoo.com

Безбородов Владимир Степанович – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: v_bezborodov@yahoo.com

Information about the authors

Arol Aliaksandr Stanislavavich – Master of Chemistry, Junior Researcher. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegek993@gmail.com

Mikhalyonok Sergei Georgievich – PhD (Chemistry), Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: serge_msg@yahoo.com

Bezborodov Vladimir Styapanavich – DSc (Chemistry), Professor, the Department of Organic Chemistry. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: v_bezborodov@yahoo.com

Поступила 28.10.2016